

62. IL SIGNIFICATO DELLO STUDIO BIOLOGICO DEGLI ADDITIVI NELLA FISIOLOGIA DELL'ALIMENTAZIONE

L'uso di sostanze chimiche, come additivi alimentari, oltre che porre dei problemi specifici d'ordine analitico e tossicologico, presenta degli aspetti più generali di ordine fisiologico, che ci proponiamo di illustrare nel corso della presente relazione.

Come è stato recentemente proposto in seno al Gruppo di studio di additivi e coloranti degli alimenti su questo Istituto, riteniamo di potere definire *additivi* « quelle sostanze prive di potere nutritivo, o che vengano impiegate con scopi non nutritivi, che si aggiungono in piccole quantità agli alimenti per conservarne le caratteristiche fisiche o chimiche, per evitarne alterazioni di natura enzimatica, batterica o chimica, per impartire loro particolari caratteristiche di aspetto o di sapore ».

Accanto a questo gruppo di additivi, che potremo chiamare *intenzionali*, ricordiamo i cosiddetti additivi *accidentali*, che sarebbe più proprio definire « impurezze », cioè sostanze che pur non avendo alcuna funzione negli alimenti ne vengono a far parte durante le diverse fasi di coltivazione, produzione, lavorazione, conservazione o imballaggio.

A seconda della funzione che sono chiamati a svolgere, gli additivi intenzionali possono essere distinti in:

- a) coloranti;
- b) conservativi: antiossidanti, antifermentativi, antisettici, antibiotici, antimicotici;
- c) gelificanti e tensioattivi;
- d) aromatizzanti ed edulcoranti.

Secondo le norme, più volte formulate e che sono state ricordate in questo Simposio, un additivo non deve essere utilizzato se non risponde ai seguenti requisiti:

- a) che la sua innocuità per la salute dell'uomo sia stata sicuramente provata;

b) che non faccia variare le condizioni igieniche ed il valore nutritivo o tecnologico dell'alimento che lo contiene e non si presti a coprire una eventuale frode;

c) che sia indispensabile dal punto di vista tecnologico e soprattutto non possa essere sostituito con un prodotto naturale di sicura innocuità;

d) che ne esista la possibilità pratica di controllo.

Di queste diverse norme, la prima che rappresenta il criterio di innocuità è senz'altro la più importante e quella che maggiormente interessa il biologo.

E' stata già ricordata dai diversi relatori l'opera svolta in Italia da Istituti, Enti ed Associazioni scientifiche, sotto gli auspici del Ministero della Sanità, del Ministero dell'Agricoltura, del Consiglio Nazionale delle Ricerche e, nelle Università, dagli Istituti di Fisiologia, Farmacologia, Merceologia e Igiene e dalle Facoltà di Medicina, Veterinaria e Agraria. In altri paesi, è doveroso citare l'opera svolta in Inghilterra dal Food Standards Committee e dalla Nutritional Research Unit del Medical Research Council; in Francia dal Centre National de coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition e l'Alimentation; in Germania dal Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde; negli Stati Uniti dal Food Protection Committee e dal Food Nutritional Board.

In sede internazionale, verranno ricordati i contributi dell'Union internationale pour la Chimie pure et appliquée (UIPAC), dell'Union internationale contre le Cancer (UICC) e dell'Organisation économique de la Communauté européenne (OECE).

* * *

Particolarmente importanti, sia per la sede nella quale si sono svolti che per l'ampiezza delle discussioni e degli argomenti trattati, appaiono i lavori congiuntamente svolti dagli Esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) e della Food and Agricultural Organisation delle Nazioni Unite (FAO) in una serie di riunioni tenutesi a Ginevra ed a Roma dal 1954 al 1961 (¹⁻⁸), ad alcuni dei quali ci riferiremo brevemente nel corso di questa esposizione.

Il documento n. 17 del 1958 (⁴) comprende: 1) considerazioni generali; 2) identificazione chimica e fisica; 3) studi sull'animale; 4) interpretazione dei risultati ed esame dei margini di sicurezza; 5) raccomandazioni conclusive.

Richiamandoci al terzo punto, ricorderemo che le diverse prove di tossicità acuta, a breve scadenza ed a lunga scadenza degli additivi, sono

state esaminate in funzione dell'importanza che ognuna di esse può avere nella determinazione dell'innocuità.

L'espressione « *prova di tossicità a breve scadenza* » (à court terme, subacute) corrisponde a somministrazioni ripetute durante un periodo che si estende fino al 10% della durata media della vita della specie, cioè circa 90 giorni nel ratto ed un anno nel cane.

L'espressione « *prova di tossicità a lunga scadenza* » (à long terme ou chronique, chronic) — la cosiddetta tossicità cronica — corrisponde d'altra parte alla somministrazione ininterrotta del prodotto per la maggior parte della durata probabile della vita o a volte per tutta la vita (18-24 mesi nel ratto, 4 anni nel cane) o per più generazioni.

Gli esperti sono stati unanimi nell'insistere sulla necessità di lavorare su animali di ceppi determinati, se possibile provenienti dall'allevamento del proprio laboratorio, appartenenti ai due diversi sessi, di varia età ed in ottime condizioni di salute.

Per quello che concerne la *specie* degli animali di laboratorio è stata preconizzata la norma di ricorrere ad un minimo di tre specie (delle quali una almeno non deve appartenere all'ordine dei roditori) per le prove di tossicità acuta, ed a un minimo di due specie (una di roditori ed un'altra) per le prove di tossicità a breve scadenza; il ratto appare in generale il materiale di scelta per le prove di tossicità a lunga scadenza.

Per quello che concerne la *dose*, si considera generalmente, per l'intossicazione cronica, una dose quotidiana eguale a $1/3$ od $1/4$ delle dosi tossiche subacute, ed in seguito, in ordine decrescente, una serie corrispondente a $1/3$ ed $1/9$ della dose iniziale. La via di somministrazione generalmente adoperata per gli additivi chimici è rappresentata dalla via orale. I prodotti vengono mescolati alle diete; la tossicità viene espressa sia in relazione con la concentrazione della dieta sia, tenendo conto del consumo medio giornaliero dell'alimento, in rapporto con il peso corporeo dell'animale da esperimento. La somministrazione dei prodotti in soluzione nell'acqua da bere rappresenta anche un metodo semplice e facilmente controllabile. La via parenterale di somministrazione, l'applicazione cutanea e sottocutanea o intraperitoneale, sono ritenute particolarmente adatte nell'investigazione su eventuali proprietà cancerogene delle sostanze studiate.

La valutazione dei risultati conseguiti dovrà essere basata sui seguenti punti:

- 1) effetto letale;
- 2) effetto sulle curve di peso;
- 3) possibili riflessi sul valore nutritivo degli alimenti;

4) studio dei vari organi: a) esplorazione funzionale, b) aspetto macroscopico e peso dei visceri, c) studio anatomo-patologico.

E' stato molto chiaramente rilevato che la conoscenza precisa degli effetti metabolici e biochimici di un additivo appare fondamentale per la valutazione della sua innocuità.

L'interpretazione dei dati, infine, esige la valutazione statistica della loro validità e l'applicazione di un sufficiente margine di sicurezza in rapporto con il possibile consumo dei singoli additivi nella razione alimentare normale dell'uomo. Si considera generalmente necessario un coefficiente di $1/200$ - $1/500$, come è stato applicato nei riguardi della maggior parte degli additivi finora ammessi [TRUHAUT (⁹)].

Ci sembra superfluo entrare in particolari sulle metodiche riguardanti la eventuale carcinogenicità delle sostanze chimiche proposte come additivi alimentari. Gli esperti della FAO/OMS, pur riconoscendo la difficoltà di poter provare la innocuità o la carcinogenicità di una determinata sostanza chimica per la specie umana, sono stati concordi nel tracciare le linee fondamentali della sperimentazione, indicando metodi e tecniche capaci di fornire i risultati più soddisfacenti [rapporto n. 29 del 1961 (⁷)].

Questo argomento è stato già illustrato in questa stessa sede dal Prof. BOYLAND (¹⁰).

* * *

Le tecniche descritte hanno consentito di poter stabilire soddisfacenti dati di tolleranza per numerose sostanze chimiche.

Per il momento i criteri informativi delle norme dettate dagli Esperti FAO/OMS sono quelli che hanno guidato la scelta dei vari additivi nella compilazione di « liste positive » da parte degli organi competenti della Comunità Economica Europea (C.E.E.), che potranno essere rese esecutive in Italia nella regolamentazione della legge 20 aprile 1962, n. 382.

Non possiamo tuttavia fare a meno di fermare la nostra attenzione su alcuni punti delle metodologie e tecniche raccomandate, che ci appaiono di particolare rilievo ai fini della impostazione delle prove, e di segnalarne altri che ci sembrano necessari per formulare un giudizio sui risultati ottenuti.

a) *Specie animale*. — E' noto che i piccoli roditori sono gli animali più adatti per gli esperimenti di laboratorio. I ratti presentano in pratica particolari vantaggi; la loro vita media è intorno ai due anni: un giorno della loro vita equivale a un intero mese della vita dell'uomo. Sono onnivori, permettono l'impiego di diete naturali o di costituenti

purificati di composizione controllabile e conosciuta e lo svolgimento di ricerche in condizioni sperimentali precise.

Si sostiene generalmente che gli animali da esperimento debbono essere in ottima salute; tuttavia in certi casi potrebbe dimostrarsi utile l'impiego di animali affaticati o defedati o di alcuni ceppi geneticamente affetti da obesità o da altri disturbi specifici del ricambio, al fine di mettere più facilmente in rilievo una aumentata sensibilità all'alimentazione in generale e agli additivi alimentari in particolare.

A tal proposito accenniamo a quanto è stato osservato in questo Simposio circa la aumentata sensibilità ad alcuni tossici ed additivi degli animali in stato di avitaminosi totale o parziale. Ed è noto come in un grande numero di casi i fabbisogni vitaminici sono soggetti a notevoli variazioni in conseguenza di diversi fattori d'ordine fisiologico o patologico. [DI MATTEI ⁽¹¹⁾].

Nelle ricerche tossicologiche a lungo termine è stato proposto l'uso di altre specie animali: il cane, il porco, la scimmia ed in alcuni casi gli uccelli (ad esempio la quaglia per i residui dei pesticidi). L'impiego di animali di grossa taglia, particolarmente di cani e di scimmie, per esperimenti di routine, viene suggerito con grande e forse eccessiva frequenza. A prescindere dall'elevato costo di mantenimento e dalla necessaria lunghezza dell'esperimento (fino a quattro anni nelle prove di tossicità a lungo termine), queste specie troppo spesso appaiono poco adatte a fornire risposte precise per la frequenza di stati infiammatori o infettivi inapparenti ovvero di alterazioni funzionali, soprattutto epato-renali.

b) *Durata dell'esperimento.* — Per quanto siano stati stabiliti nelle loro linee generali i limiti di durata degli esperimenti, ci sembra — pure rendendoci conto della necessità di una essenziale schematizzazione per semplificare le tecniche di routine — che non sia consigliabile una troppo rigorosa standardizzazione dei termini del controllo tossicologico.

In teoria la durata della sperimentazione per una singola sostanza da studiare potrebbe occupare l'intera durata della vita, non soltanto dell'animale, ma anche dello sperimentatore. Sarà ragionevole far durare l'esperimento, caso per caso, fino a quando non si sarà convinti di aver ottenuto sufficienti elementi di valutazione, o decidere di effettuare più dettagliate osservazioni in seguito ad opportune prove preliminari di orientamento. In ogni caso si dovrà limitare il controllo, almeno per un certo numero di animali, a non più di 12-18 mesi, per evitare che eventuali segni di senescenza possano essere interpretati come manifestazioni della tossicità e viceversa.

Recenti osservazioni di effetti tossici teratogeni verificatisi in seguito ad ingestione di farmaci durante la gestazione, richiamano anche la opportunità, non soltanto di prolungare genericamente la durata degli esperimenti, ma di farli coincidere con particolari condizioni fisiologiche, e di estenderli al periodo di gravidanza ed a generazioni successive.

c) *Necessità di ricerche specifiche.* — Entrando nel merito dei criteri di valutazione dei risultati ottenuti, gli Autori sottolineano giustamente l'importanza delle ricerche fondamentali sugli effetti dell'additivo sul ricambio dell'animale e quelle sul metabolismo delle sostanze chimiche impiegate.

In realtà l'adozione di semplici criteri ponderali come indici di accrescimento o di buono stato di salute appare nel complesso insufficiente e potrà essere integrata e valorizzata da dati sulla lunghezza del corpo, e sulla composizione e sul peso dei singoli organi e dell'intero organismo, tali da fornire più esatti criteri di giudizio sull'equilibrio dell'accrescimento: l'aumento del peso corporeo può essere infatti causato dal semplice aumento dei depositi di grasso.

Sarà opportuno orientare sempre più la ricerca verso quelle vie specifiche per le quali una determinata sostanza potrà esplicare la sua eventuale tossicità, cioè verso quelle funzioni organiche, quelle alterazioni biochimiche o enzimatiche che potrebbero essere caratteristiche nel caso particolare.

Potrà essere utile inoltre ricordare, a proposito degli effetti di sinergismo e di antagonismo reciproco fra le sostanze chimiche aggiunte agli alimenti e della eventuale interazione di esse con i vari componenti naturali della dieta, la possibilità di controllare contemporaneamente più di un additivo. Non si nasconde però la difficoltà talora notevole nella interpretazione dei risultati e nel gran numero di combinazioni che tale studio potrebbe richiedere.

* * *

Ai punti sopra elencati riteniamo, come si è detto, di dovere aggiungere alcune considerazioni.

Un aspetto particolarmente delicato nelle ricerche di tossicologia a lungo termine è rappresentato dalla scelta della migliore dieta di base alla quale viene aggiunto l'additivo e dalla tecnica di somministrazione di essa.

« Dieta ottimale » viene definita quella dieta che sia stata concepita in modo tale da non potere essere ulteriormente migliorata, ai fini del-

l'accrescimento e del mantenimento in vita, dall'aggiunta di qualsiasi altro principio nutritivo. Non esiste pertanto, come afferma MOTTRAM, una dieta ottimale, ma un numero indefinito di vie per ottenere una dieta ottimale (¹²).

Si imposta pertanto un problema di qualità oltre che di quantità: secondo i canoni dettati dalla fisiologia della nutrizione, le diete sintetiche o naturali da impiegare debbono essere di composizione uguale e costante senza apporti esagerati o mancanza di qualsiasi principio nutritivo essenziale. Nelle diete di laboratorio la fonte proteica è generalmente rappresentata da caseina purificata; i lipidi possono essere somministrati sotto forma di miscele di grassi naturali; la quota glicidica è costituita da saccarosio e da altri zuccheri; gli elementi inorganici sono somministrati sotto forma di miscele saline; le vitamine sotto forma di miscele di sostanze di composizione conosciuta.

Restrizioni caloriche o elevati apporti energetici, eccessi lipidici, differenti livelli proteici, vitaminici o salini possono infatti influenzare nell'uno o nell'altro senso gli effetti tossici o cancerogeni di determinate sostanze. Ricordiamo a questo proposito come il Prof. SOUCI abbia accennato in questo Simposio (¹³) alla azione distruttrice di alcune sostanze chimiche sulle vitamine presenti nella dieta, e in particolare dell'anidride solforosa sulla vitamina B₁.

Non bisogna infine trascurare le trasformazioni chimiche che possono verificarsi negli alimenti a seguito di aggiunta di additivi o di trattamenti fisici e che possono essere causa di danni nutrizionali, evitabili col miglioramento delle tecniche di preparazione. Questi cambiamenti di varia natura (alterazioni a carico di proteine, grassi e vitamine, formazione di prodotti secondari, antimetaboliti etc.) non debbono essere causa di effetti che possano essere confusi con l'azione tossica della sostanza in esame.

Per quello che concerne l'aspetto quantitativo dell'apporto alimentare, cioè il consumo spontaneo dell'animale da esperimento in condizione ben precisata, si discute in quale misura la scelta del cibo sia guidata o no da abitudini alimentari « condizionate » e cioè sia il frutto di un addestramento o di casuali esperienze (¹⁴⁻¹⁵). Comunque stiano le cose, non sarà inutile qui ricordare come esista nell'animale, prevalentemente in funzione dello stato fisiologico, una notevole capacità di variare nella scelta della propria dieta e di adattarsi a condizioni dietetiche precarie ed a sostanze estranee.

La quantità di cibo ingerito può essere, come è noto, regolata in funzione del suo valore nutritivo: un animale passato improvvisamente da una dieta normale ad una dieta iponutritiva, cala di peso nei primi

giorni; poi nei giorni successivi aggiusta il consumo a quantità maggiori, riguadagnando rapidamente il peso perduto.

Ma esiste anche, entro certi limiti, come si diceva, un adattamento fisiologico dell'animale alla presenza di sostanze dannose nella dieta. Questo adattamento può consistere, ad esempio, nella diminuzione della ingestione di cibo: nel corso di esperimenti sulla tossicità della dulcina ⁽¹⁵⁾, il prodotto, somministrato al di fuori dei pasti ed incorporato in fette di carne, all'inizio delle prove era accettato molto volentieri; proseguendo nel trattamento fu costantemente rifiutato dai cani, sicchè fu necessario ricorrere alla somministrazione mediante sonda.

Il ratto è capace, in seguito a scarsa introduzione di acqua, di ridurre al minimo il suo fabbisogno idrico. E' capace di reagire alla aumentata introduzione di fluoro aumentandone la eliminazione con le feci e con le urine. Nell'uomo è stata dimostrata la capacità di adattarsi alla fitina presente nelle farine di elevata estrazione. Il bilancio del calcio dapprima negativo si modifica lentamente fino a ristabilire l'equilibrio e può diventare perfino positivo.

Quando si vorrà misurare l'influenza di una particolare dieta sperimentale bisognerà tenere conto del fatto che una diversità nello stato di nutrizione, tra animali di controllo e animali trattati, può essere dovuta non soltanto al suo effetto metabolico o tossico, ma anche alla differenza nella quantità di cibo ingerito e pertanto nell'assunzione di elementi nutritivi. Consumi subnormali possono infatti verificarsi in conseguenza di anoressia, di presenza di sapori e odori sgradevoli, di difetti di assorbimento o di utilizzazione, di infezioni intercorrenti, di fabbisogni particolari. Ci si trova così in presenza di numerose variabili che rendono difficile il rilievo di una variazione specifica.

Questo inconveniente potrà essere ovviato adottando la tecnica del « *pair-feeding* » introdotta da MITCHELL nel 1930 ⁽¹⁷⁾, che consiste nell'associare a ciascun animale del gruppo in esame oltre ad un animale di controllo alimentato ad libitum un secondo animale di controllo « *pair fed* », al quale dopo il primo giorno di esperimento viene somministrata la dieta basale nella stessa quantità ingerita nel giorno precedente dall'animale trattato. Se questo, o per perdita di appetito, o per l'effetto specifico o per la minore gradevolezza della dieta in esame, ha mangiato poco, il controllo « *pair fed* » riceverà meno cibo di quanto nello stesso tempo ne consuma il controllo ad libitum.

Questo procedimento permette di eliminare gli effetti causati dalla inanizione, sicchè una alterazione presente nell'animale trattato, ma non nel « *pair fed* », può essere attribuita con sicurezza al trattamento specifico.

Le considerazioni finora fatte richiamano la necessità di estendere le ricerche dal campo strettamente tossicologico a quello più ampio della fisiologia della nutrizione. A questo proposito vogliamo segnalare l'interesse che potranno avere per lo studio degli additivi le ricerche sulla psicofisiologia dell'appetito.

Si racconta che i vecchi salumai lombardi per giudicare della migliore qualità degli insaccati da porre in vendita sollevano lasciarne alcuni campioni sul banco all'ora della chiusura: i salumi di migliore qualità erano quelli che venivano rosicchiati durante la notte dai topi delle loro botteghe.

Nel campo veterinario sono rimasti celebri gli esperimenti di EDWARD del 1913 ⁽¹⁸⁾ in cui un branco di maiali fu lasciato libero di scegliere fra nove tipi di cibo: si ottenne così il maiale più pesante che sia mai cresciuto nello stato di Iowa.

Esperimenti analoghi, detti di autoselezione, sono stati realizzati in condizioni sistematiche, in varie specie animali e perfino nel bambino. Per il ratto viene adoperato un particolare tipo di gabbia, detta « cafeteria », nella quale l'animale si trova davanti alla possibilità di scegliere sia fra diversi tipi di alimenti, carboidrati, proteine o grassi, sia fra una serie di soluzioni di vari sali minerali.

In queste condizioni, è stato osservato come un ratto privato per qualche tempo di uno o di un altro elemento sceglierà di preferenza, appena disponibile, quel cibo che lo contiene.

E' stato anche descritto da RICHTER ⁽¹⁹⁾ che i ratti surrenectomizzati innalzano il consumo di cloruro di sodio e ritornano al consumo normale dopo iniezione di desossicorticosterone, e che i ratti ai quali siano state asportate le paratiroidi manifestano un appetito accentuato per il calcio.

E' interessante notare come questi dati che concernono la risposta dell'animale alla somministrazione di diete qualitativamente inadeguate riportino in un certo senso al concetto di « fame specifica », così chiaramente espresso da AMANTEA ⁽²⁰⁾ e discusso in relazione a quello che circa 50 anni fa Luciani chiamava « sensazioni interne ».

Vorremmo infine aggiungere qualche parola sulla utilità dell'impiego di tests basati sull'effetto delle sostanze chimiche sul « comportamento » dell'animale. E' noto quanto ardua sia la possibilità di svelare il passaggio da una condizione di perfetta salute e di perfetta efficienza funzionale a quello di una larvata o latente sofferenza rivelabile soltanto attraverso il rilievo di lesioni biochimiche. La quantità di sostanza estranea presente nel cibo, capace di causare lievissime modificazioni di questo tipo, può essere a volte troppo elevata per essere compatibile con il perfetto stato di salute dell'uomo. Recentemente si è cercato di approfondire questo lato del problema studiando gli effetti di vari compo-

sti sui diversi aspetti del comportamento ed usando come criteri di giudizio la resistenza degli animali nel test del nuoto, le reazioni agli stress, e, per quel che concerne le manifestazioni più elevate del sistema nervoso, alcuni tipi di riflessi condizionati operativi.

Queste prove, come afferma STONER ⁽²¹⁾, possono essere strumenti assai validi nell'armamentario del tossicologo.

* * *

E' già stato accennato più volte in questo convegno all'importanza sempre maggiore che occupa nell'igiene moderna l'aggiunta delle « sostanze estranee » agli alimenti.

Tenteremo di tracciare in qualche modo un quadro generale della situazione, e di effettuare quello che si potrebbe chiamare il bilancio sanitario di quanto deriva in particolare dall'aggiunta di additivi chimici agli alimenti, e in generale dalla sempre maggiore tendenza alla tecnicizzazione della industria alimentare.

Per quello che concerne il lato negativo del bilancio e di fronte a misure preventive ogni giorno proposte, alcune delle quali recentemente messe già in opera, ci sembra possa essere istruttivo ricordare brevemente qualcuno degli incidenti più noti attribuiti alla presenza nel cibo di additivi, sia accidentali che intenzionali. Tale richiamo sarà sufficiente per metterne in evidenza la natura fondamentalmente diversa.

Per quanto riguarda le sostanze chimiche aggiunte accidentalmente o per scopi fraudolenti agli alimenti ci limiteremo a ricordare la spaventosa intossicazione collettiva avvenuta nell'estate del 1959 nella regione di Meknes nel Marocco ⁽²²⁾. Olio minerale contenente orto-cresil-fosfato, sostanza fortemente tossica per il sistema nervoso centrale nel quale produce lesioni a carico delle guaine mieliniche, fu messo in vendita, come lubrificante, da una base aerea americana. Per errore o per mancanza di scrupolo di alcuni mercanti venne mescolato con olio di semi commestibile e venduto come tale. Circa 10.000 furono le vittime di paralisi agli arti, in molti casi permanenti. Si ricorda in proposito che nel 1930 negli Stati Uniti alcuni « brands » della Giamaica, fatti con estratti di zenzero, uno dei quali chiamato Ginger Jake, erano stati contaminati con ortocresilfosfato: le manifestazioni paralitiche furono chiamate dagli americani « Jake ». Come ripercussione dei fatti avvenuti in Marocco, il consumo del pesce in scatola proveniente da tale paese fu bloccato in Italia per più di un anno; le analisi fatte non mostrarono la presenza della sostanza velenosa nell'olio, che evidentemente era stato venduto sfuso e non era stato impiegato a scopo industriale.

In confronto, gli incidenti dovuti alla introduzione di nuovi additivi intenzionali insufficientemente studiati dal punto di vista della tossicità, e nei quali si sia potuta stabilire una diretta relazione fra causa ed effetto, sono stati del tutto eccezionali e nell'insieme di scarse conseguenze.

Un certo scalpore suscitavano in Olanda, nell'agosto 1960, numerosi casi di intossicazione collettiva in un primo tempo attribuiti all'introduzione di un nuovo di tipo di emulsionante nella preparazione della margarina Lever. I sintomi consistettero in ipertemia, cefalea, astenia e ipotensione associate a manifestazioni cutanee eruttive (²³). L'interpretazione di questi fatti data a quell'epoca rimane però sempre dubbia, in quanto in un analogo episodio epidemico verificatosi nel 1962 si è potuto completamente escludere il fattore eziologico che era stato precedentemente chiamato in causa.

E' da notare come, anche in precedenza, nell'indagine sulla eziologia di una particolare forma di ipercheratosi follicolare osservata in Svizzera nel 1946 (²⁴⁻²⁵), era stata sollevata l'ipotesi di una azione tossica che è stata in seguito definitivamente scartata.

E' interessante ricordare infine come dal 1920 al 1940 negli Stati Uniti furono osservati nei cani numerosi episodi di disordini nervosi che furono chiamati « canine hysteria » o « running fits ». Fu possibile dimostrare, soltanto dopo lunghe ricerche, che la malattia non era attribuibile ad eziologia carenziale, ma era dovuta ad alcuni fattori tossici presenti nei cibi ottenuti da farine migliorate e imbiancate con NCl_3 (²⁶).

Nei casi di intossicazione da additivi accidentali o intenzionali sicuramente provati lo studio farmacotossicologico delle sostanze incriminate è stato generalmente capace di chiarire l'origine dei fenomeni morbosi osservati sia nell'uomo che negli animali. Gli incidenti avvenuti potevano probabilmente essere evitati e lo saranno effettivamente nel futuro e nella misura nella quale verranno applicate le norme nazionali e internazionali relative alla introduzione dei nuovi additivi alimentari.

Tralasciamo qui di prendere in esame, per quanto riguarda gli additivi intenzionali, il problema della prevenzione e della repressione della frode, che costituisce il maggior pericolo del momento. Il danno commerciale che ne deriva va nettamente distinto da quello igienico-sanitario, ed appare di ordine essenzialmente giuridico-legislativo, che sfugge ai nostri compiti ed esula dal tema di questo convegno.

Si è molto parlato, di recente, dei meriti dei cibi genuini e delle cosiddette sostanze naturali, con una fede semplicistica che ricorda la ingenuità di un Bernardin de Saint-Pierre nel descrivere il melone pronto ad essere diviso in fette.

Non accenniamo qui alla velenosità dei funghi, ai disturbi da ingestione di molluschi o di pesci esotici come il Tetradon o pesce

palla, e a quei casi fortunatamente rari dovuti al consumo di visceri di pesci nostrani quali il luccio e la tinca se pescati nell'epoca della fre-gola ⁽²⁷⁾.

In realtà l'acido fitico dei cereali e le solanine delle patate germi-nate sono sostanze tossiche, benchè naturali!

Possiamo invece ricordare la più lunga e seria intossicazione ali-mentare della storia, che ha colpito nel corso dei secoli grandi masse di popolazione causando forme gangrenose e paralitiche: l'ergotismo, chia-mato « mal des ardents » o « fuoco di S. Antonio ». Fu segnalato per la prima volta nell'857; la sua più grave manifestazione avvenne verso il 1000 nel mezzogiorno della Francia; ma sono stati segnalati dei casi in Ungheria, Olanda e Russia sino ai primi del secolo presente. Esso era provocato dal consumo di un grano infestato dalla *Claviceps purpurea*!

Del tutto recentemente l'opinione pubblica inglese è stata messa a rumore per la notizia che alcune partite di farina di arachide usate per l'alimentazione degli animali causavano in esperimenti di laborato-rio alterazioni epatiche di tipo necrobiotico, con produzione di epato-mi ⁽²⁸⁾. Sembra accertato che la sostanza contenuta negli estratti tossici delle noccioline americane sia un prodotto del metabolismo di un fungo, *Aspergillus flavus*. Anche in questo caso, a distanza di secoli, saremmo di fronte ad una contaminazione accidentale di un prodotto « sicura-mente genuino ».

* * *

Se diamo uno sguardo alla situazione alimentare mondiale ci accor-giamo che oggi, malgrado la produzione alimentare abbia raggiunto li-velli mai conosciuti in passato, non si può ancora dire che ogni indivi-duo disponga di una quantità sufficiente di alimenti di buona qualità.

Soltanto una ventina di paesi nel mondo, a livello di vita più ele-vato, con 500 milioni di abitanti all'incirca, dispongono di una nutri-zione abbondante ed equilibrata nella quale sono presenti in quantità sufficiente gli alimenti di origine animale: è facile rilevare in questi paesi uno spostamento progressivo della durata della vita media dai 30 ai 60-70 anni, una statura più elevata, una ridotta mortalità infantile, una minore incidenza di malattie infettive.

La maggior parte dell'umanità non ha purtroppo a sufficienza gli alimenti di buona qualità che possono conferire un reale stato di benes-sere fisico, sviluppo mentale, pieno vigore, resistenza alle malattie: que-sta parte dell'umanità si nutre essenzialmente di cereali minori e di fe-culenti.

Le cause di questa triste realtà sono molteplici e difficili da enume-rare con completezza: da una parte l'aumento enorme verificatosi nel-

l'ultimo secolo nella popolazione mondiale e la scarsità delle fonti di ricchezza; dall'altra il cattivo uso delle risorse alimentari esistenti, i metodi di coltura arretrati, la inadeguatezza dei sistemi di conservazione e dei mezzi di trasporto, ma anche i pregiudizi, l'ignoranza e la mancanza di una sana educazione alimentare.

La malattia dai mille nomi: « Kwashiorkor » dell'Africa centrale, « infantile pellagra » dell'Africa del Sud, « fatty liver disease » o « sugar baby » della Giamaica; « dystrophie des farineux » dei territori africani di lingua francese, « nutritional dystrophy » dell'India, « distrofia pluricarential infantil » dell'America Latina è una triste testimonianza della complessa patogenesi e della desolante diffusione in gran parte del mondo di uno stato di malnutrizione consistente essenzialmente in uno squilibrio proteico dovuto alla mancanza di quegli alimenti più particolarmente destinati all'alimentazione del bambino ⁽²⁹⁾.

Purtroppo capita frequentemente di notare come individui malnutriti si riscontrino anche nei paesi economicamente più progrediti.

In Italia, come risulta dalle indagini condotte dall'Istituto Nazionale della Nutrizione, anche tenendo conto della sensibile evoluzione della situazione alimentare verificatasi in questi ultimi anni, persiste una insufficienza di protidi alimentari di origine animale, ricchi di aminoacidi essenziali; le deficienze di calcio sono molto rilevanti, i fabbisogni vitaminici sono in alcuni casi appena o solo apparentemente coperti. Ed è noto come questi fenomeni siano particolarmente accentuati nei gruppi di popolazione delle regioni meridionali e insulari ⁽³⁰⁾.

E' pertanto comprensibile come in tutto il mondo, ad opera dei governi e delle organizzazioni internazionali, sia in atto la ricerca dei mezzi atti da una parte a far coprire i fabbisogni nutrizionali, e dall'altra ad assicurare l'impiego più redditizio e la distribuzione più equa delle derrate alimentari esistenti.

In questa ansiosa ricerca, la scienza dell'alimentazione, che studia gli alimenti e il loro valore nutritivo, e la tecnologia alimentare, applicata giudiziosamente, sono entrambe necessarie allo scopo di ottenere il migliore uso delle risorse disponibili, di utilizzare nuove fonti di alimenti, di conservare il valore nutritivo dei cibi, evitarne il deterioramento e accrescerne la appetibilità.

In particolare il problema della introduzione di sostanze chimiche estranee negli alimenti, che in definitiva non è altro che quello dell'elaborazione e della manipolazione sempre più marcata dei nostri cibi, oltre che essere una questione attuale è anche un problema del futuro. Ricordiamo a questo proposito come in questo Simposio ⁽³¹⁾ sia stato fatto cenno al notevole progresso derivante dall'uso di alcuni antibiotici in sostituzione di altri conservativi classici.

E' evidente ci troviamo oggi in presenza di una tecnicizzazione e di una industrializzazione sempre più spinta nella preparazione dei nostri cibi.

La statistica ci dimostra che la produzione alimentare aumenta in maniera più veloce dell'accrescimento di popolazione. Ma la valutazione globale può indurre facilmente in errore; la verità è che i paesi che posseggono una tecnica evoluta aumentano la produzione alimentare più rapidamente dei paesi industrialmente meno sviluppati, che sono poi quelli che avrebbero il maggiore bisogno di produrre più cibo.

L'evoluzione dell'umanità nel campo dei mezzi di trasporto, delle abitazioni, del vestiario, avverrà nelle stesse proporzioni nel settore alimentare.

La geografia ci insegna molto chiaramente, che gli unici paesi, e sono una minoranza, dove è stato risolto il millenario problema delle carestie e dove non si soffre la fame, sono quelli nei quali i cibi, anche se sono i più sofisticati, vengono prodotti non soltanto su scala, ma anche con mezzi e procedimenti industriali.

E già oggi, esaminando l'ancora breve cammino percorso, la recente vittoria dell'Europa nella sua più volte millenaria lotta contro le carestie appare come la brillante conseguenza dell'insieme dei progressi tecnici che sono stati realizzati durante l'ultimo secolo non soltanto nella produzione, ma anche nella preparazione, nella conservazione e nella elaborazione su scala industriale delle moderne « sostanze alimentari ».

In definitiva, i cambiamenti avvenuti in questo campo costituiscono la necessaria risposta, nel presente, agli assillanti problemi della sottonutrizione di ben due terzi della popolazione del globo, e, nell'avvenire, al sempre più rapido incremento demografico nel mondo.

E in questo senso dobbiamo doverosamente riconoscere che il bilancio sanitario degli additivi negli alimenti appare decisamente positivo.

* * *

La produzione delle sostanze alimentari dopo un periodo tradizionale, caratterizzato nel numero relativamente ristretto delle materie prime e dal tipo empirico delle tecniche di preparazione, ha progressivamente risentito il contraccolpo delle rivoluzioni accadute contemporaneamente nel campo industriale e commerciale e nel campo della ricerca scientifica.

Il rapido sviluppo dell'industria alimentare e la rapida evoluzione sopravvenuta nel numero, nella varietà e nella presentazione delle der-

rate fornite al consumatore, l'abbondanza dei prodotti « pronti per il consumo », la progressiva standardizzazione dei tipi, gli stessi additivi chimici, sono testimoni della crescente importanza assunta dalla bromatologia e dalla tecnologia alimentare.

E nondimeno ci sembra che numerosi, importanti e, diremo, essenziali capitoli della scienza dell'alimentazione non hanno fino ad ora richiamato tutta l'attenzione che essi meriterebbero, e che siamo tuttora costretti a riconoscere la nostra ignoranza di fronte a molti problemi, la cui importanza appare considerevole.

Ad esempio, le nostre conoscenze sono del tutto frammentarie se si considerano i rapporti fra dieta ed affezioni cardio-vascolari o tumori, e noi ignoriamo praticamente molti degli effetti dell'alimentazione sullo sviluppo e sulle funzioni del sistema nervoso centrale, sulla durata media della vita, sui fenomeni della senescenza, e su quelli dello shock e della fatica.

Siamo autorizzati a pensare che l'approfondimento dei vari aspetti della biologia, della biochimica e della fisiologia dell'alimentazione, che mezzo secolo fa si era dimostrato così fecondo, ad esempio nel campo delle vitamine, non ha ancora avuto quello sviluppo che meritava di avere.

Fra i problemi fondamentali il cui studio meriterebbe di essere ripreso figura in primo luogo la determinazione dei nuovi criteri che dovrebbero logicamente servire di base alla scelta di una adeguata alimentazione.

Troppo spesso si applicano criteri semplicistici sia per la valutazione delle situazioni alimentari in atto, sia per la individuazione dei fabbisogni nutritivi, sia ancora per il giudizio complessivo dello « stato di salute ».

E la salute non consiste soltanto nella assenza di malattia, ma anche e soprattutto, come afferma Visco (³²), in una serie di fatti positivi che si traducono in uno sviluppo fisico e psichico perfetti, in una lunga durata della vita e nella capacità di estrinsecare ogni attività al livello più alto possibile.

I criteri finora adottati vanno dunque estesi ad una più ampia visione degli svariati processi che concorrono a mantenere il migliore equilibrio fisico e mentale.

Problemi pratici e teorici appaiono, nell'ambito della nutrizione, come in molti altri campi della scienza, strettamente collegati, e meritano di essere approfonditi in una sintesi felice.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Comité mixte FAO/OMS d'experts de la nutrition, n. 9, Juillet 1955. Rapport de la quatrième session, Genève (Suisse), 26 octobre - 2 novembre 1954.
- (2) Conference mixte FAO/OMS sur les substances ajoutées aux denrées alimentaires, Rapport n. 11, Juillet, 1956, Genève (Suisse), 19-22 septembre 1955.
- (3) Rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, n. 15, 1957. Rome (Italie), 3-10 décembre 1956. Principes généraux régissant l'emploi des additifs alimentaires, 1957.
- (4) Deuxième Rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, n. 17, 1958. Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires. Genève (Suisse), 17-26 juin 1957.
- (5) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1958). Third report, Geneva Suisse (unpublished working document WHO/Food Add. 15).
- (6) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1959). Fourth report, Geneva Suisse (unpublished working document WHO/Food Add. 17).
- (7) Fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, n. 29, 1961. Geneva Suisse) 12-19 december 1960. Evaluation of the carcinogenic Hazards of Food Additives.
- (8) Sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, n. 31, 1962, Geneva, Suisse, 5-12 June 1961. Evaluation of the toxicity of a number of microbials and antioxidants.
- (9) TRUHAUT R. - Atti di questo Simposio.
- (10) BOYLAND E. - Atti di questo Simposio.
- (11) DI MATTEI P. - in *Terapia Generale e Speciale medica* - Vol. I, Ed. Mod. Roma, 1956.
- (12) MOTTRAM V. H. - *Human Nutrition*, Arnold, London, 1948.
- (13) SOUCI W. - Atti di questo Simposio.
- (14) LEPKOWSKY S. - *The Physiological Basis of Voluntary Food Intake (Appetite ?)*. in *Advances in Food Research* vol. I - Acad. Press Publ., N. Y., 1948.
- (15) MC HENRY E. W. - *Basic Nutrition*, Lippincott, Philadelphia, 1957.
- (16) KLING A., BOVET D. e RUIZ I. - *Bull. Ac. Méd.*, 124: 99 (1941); 125: 69 (1941).
- (17) MITCHELL H. H. e BEADLES J. R. - *Nutrition*, 2: 225 (1930).
- (18) EDWARD J. M. - *Proc. Iowa Acad. Sci.*, 22: 375 (1915).
- (19) RICHTER C. P. - *Endocrinology*, 20: 637 (1936); 21: 50 (1937); 24: 367 (1939) - *Am. J. Physiol.*, 176: 213 (1954).
- (20) AMANTEA G. - *Convegno sulle Vitamine* - 3ª Giornata della Scienza, C.N.R., Roma, 1953.
- (21) STONER H. B. - *Nutritio et Dieta*, 2: 1 (1960).
- (22) SMITH H. V. e SPALDING J. M. K. - *Lancet*, 2: 1019 (1959).
- (23) TRUHAUT R. - *Farmaco Ediz. Prat.*, 17: 111 (1962).
- (24) SCHENKER O. - *Dermatologica*, 97: 36 (1948).
- (25) SCHUPPLI R. - *Schweiz. Med. Wschr.*, 76: 678 (1946); *Dermatologica*, 94: 44 (1947).
- (26) MELLANBY E. - *Brit. Med. Journal*, II: 885 (1946).
- (27) PENSO G. - *I prodotti della pesca* - 2ª ed. - Milano, Hoepli, 1950.
- (28) LANCASTER M. C., JENKINS F. P. e MC PHILP R. - *Nature* (1961).
- (29) *L'Homme e la Faim* - Collection FAO: *L'alimentation mondiale*, cahier n. 2, Rome, 1961.
- (30) MANCINI F. - *Quad. Nutrizione*, 19: 283 (1959).
- (31) PENSO G. e NEGRI R. - Atti di questo Simposio.
- (32) VISCO S. - *I moderni indirizzi dell'alimentazione* - Quad. Doc. Pont. Op. Ass. - Roma, 1955.